

基于银纳米片的形貌定向演化比色检测药物硫普罗宁^{*}

王 燚, 秦冬玲, 孙 琴

(重庆师范大学 化学学院 绿色催化材料与技术重庆市重点实验室, 重庆 401331)

摘要: 为了更加准确、快速、简便地检测用于治疗肝脏疾病的药物硫普罗宁(tiopronin, MPG), 建立了一种基于三角形银纳米片(AgNPRs)的形貌变化来调控它的局域表面等离子体共振吸收(LSPR)进而实现比色测定 MPG 含量的新方法。由于 AgNPRs 尖角部分表面能量较高且会被一定浓度的 Cl^- 氧化蚀刻, 因此它的微观形貌由三角片转化为尺寸更小的圆片, 相应的 LSPR 吸收带发生明显蓝移; MPG 与 AgNPRs 共存时, 由于前者分子结构中的巯基与 Ag 之间存在特异性作用, 故能发挥保护功能使后者不易被 Cl^- 蚀刻, 从而控制后者 LSPR 吸收带不发生位移。所建立的可视化检测 MPG 的比色分析新方法对 MPG 的检测范围为 $0.01 \sim 0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 将该方法应用于 MPG 注射液和 MPG 肠溶片中 MPG 含量的测定, 检测结果与标示量无明显差异, 加标回收率为 $95.3\% \sim 102.5\%$ 。该方法未来有望应用于 MPG 相关药品的质量控制。

关键词: 银纳米粒子; 贵金属纳米晶; 氧化蚀刻; 硫普罗宁

中图分类号: O657

文献标志码: A

文章编号: 1672-6693(2024)04-0042-08

硫普罗宁(tiopronin, MPG)又名凯西莱, 是一种新型的含巯基甘氨酸药物, 化学名称为 N-(2-巯基丙酰基)-甘氨酸, 用于治疗慢性肝炎、脂肪肝、肝硬化等肝脏疾病, 并对金属中毒有解毒效果, 在癌症的放射治疗中也起到一定辅助作用^[1-2]。由于过量或长时间使用 MPG 会引起胃部不适等副作用, 而 MPG 用量过少又会影响治疗效果, 因此人们对 MPG 相关药品的质量控制和精确使用提出了更高的要求。由此可见, 建立准确的分析方法来测定药品中 MPG 含量具有相当重要的意义。到目前为止, 研究者们已建立了多种定量检测 MPG 方法, 包括高效液相色谱法^[3]、荧光光谱法^[4]、质谱分析法^[5]等。但是, 上述这些方法成本偏高、相关仪器设备昂贵且操作过程繁琐, 故不适用于 MPG 的快速实时测定^[3-6]。因此, 开发更加简便、快速、准确、实用的 MPG 定量检测新方法仍是研究者们所面临的挑战。

贵金属纳米粒子具有独特的物理化学性质, 特别是它具有的局域表面等离子体共振(LSPR)吸收性质已被广泛应用于特定分子的比色检测^[7], 而这些方法大多数是基于金属纳米颗粒聚集或分散状态相互转化所引起的 LSPR 变化而建立^[8]。由于引起纳米粒子发生团聚的因素较多, 并且聚集的金属纳米颗粒存在尺寸不均一、在溶液中不稳定等缺点, 因此基于贵金属纳米颗粒形貌改变来调控 LSPR 的比色方法更加具有吸引力^[9]: 该方法不依赖于纳米粒子在溶液中的团聚, 而是利用纳米颗粒自身形貌变化导致的 LSPR 吸收带波长变化作为分析信号, 从而与待测物浓度之间建立定量关系。三角形银纳米片(AgNPRs)作为一种新型的贵金属纳米材料, 由于它具有各向异性结构以及形貌依赖的 LSPR 性质, 现已被用于生化传感、光学成像、催化、生物医药、光电器件、信息存储等领域^[10-14]。有报道表明, 通过加热^[15]、紫外线照射^[16]、与无机阴离子作用^[17]等方法, AgNPRs 可被蚀刻成圆盘, 从而导致它的 LSPR 性质和溶液颜色发生变化。通过上述原理, Hg^{2+} ^[18]、尿肌酐^[19]、葡萄糖^[20]、半胱氨酸^[21]等物质都能够被成功检测。

基于上述研究背景, 本研究通过精准调控 AgNPRs 在不同条件下的形貌演化, 诱导它的 LSPR 吸收带发生不同程度的位移, 成功建立了一种比色定量检测 MPG 的新方法, 并将该方法分别应用于 MPG 注射液和 MPG 肠溶片中 MPG 含量的测定, 测定结果与标示量无明显差异, 加标回收率为 $95.3\% \sim 102.5\%$, 证实了这一新方法具有准确性好、灵敏度高、可视化效果强等优点。

^{*} 收稿日期: 2024-06-10 网络出版时间: 2024-10-11T10:57

资助项目: 重庆市高校创新研究群体项目(No. CXQT21015); 重庆师范大学博望学者领军人才项目(No. BWLJ2023009)

第一作者简介: 王燚, 男, 教授, 博士, 研究方向为光谱分析化学; E-mail: ywang@cqnu.edu.cn

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/50.1165.N.20241010.1942.011>

1 研究方法

1.1 试剂与仪器

在本研究所用的主要试剂中,硝酸银购于上海国药化学试剂有限公司;柠檬酸三钠购于重庆川东化工有限公司;MW 10000 聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和硼氢化钠购于上海阿拉丁试剂有限公司;MPG、过氧化氢、盐酸、硝酸和氯化钾购于成都科隆化工有限公司;MPG 注射液和 MPG 肠溶片分别由江苏神龙药业有限公司和河南新谊药业股份有限公司生产。本研究所用的主要仪器有:日本岛津 UV-2500 型紫外-可见分光光度计、美国 FEI Tecnai G2 F20 型透射电子显微镜(TEM)以及美国 Brookhaven Nano Brook Omni 型粒度仪。

1.2 AgNPRs 的合成

参照文献[22]的方法合成 AgNPRs:将 1 mL 硝酸银溶液($c(\text{硝酸银})=0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、1.5 mL 柠檬酸三钠溶液($c(\text{柠檬酸三钠})=0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、0.35 mL PVP 溶液($c(\text{PVP})=17.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和 0.245 mL 过氧化氢溶液($\varphi(\text{过氧化氢})=30\%$)混合于 250 mL 锥形瓶中,并加入 96.905 mL 超纯水;将该混合溶液在室温下剧烈搅拌 10 min 后,在搅拌条件下迅速向其中注入 1 mL 新制的硼氢化钠溶液($c(\text{硼氢化钠})=100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$);之后混合溶液的颜色由无色透明变为淡黄色,约 30 min 后又从黄色变为紫色,最后变为蓝色,直至蓝色不再变化(此时反应停止)。所得的 AgNPRs 溶液于 4 °C 冰箱中存储备用。

1.3 MPG 的检测

在多支容积为 2 mL 的离心管中均加入 800 μL AgNPRs 溶液,然后分别加入 200 μL 不同浓度的 MPG 标准溶液,混合均匀后于室温下放置 30 min;然后均加入 800 μL HEPES 缓冲溶液(pH 为 7.0)以及 200 μL 氯化钾溶液($c(\text{氯化钾})=1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$);将离心管中溶液混匀后于室温下反应 45 min,然后在紫外-可见分光光度计上测定紫外-可见吸收光谱。MPG 注射液或肠溶片样品的检测方法与上述方法一致,仅将 MPG 标准溶液替换为上述样品溶液。MPG 注射液无需前处理,MPG 肠溶片的前处理参照《中华人民共和国药典(2020 年版)》^[23]。

2 结果与讨论

2.1 检测原理及可行性验证

MPG 的检测原理如图 1 所示。由于 AgNPRs 顶角和边缘处的能量远高于它的 $\{111\}$ 表面^[22],因此 Cl^- 更倾向于氧化蚀刻 AgNPRs 顶角和边缘。在 Cl^- 存在下,AgNPRs 的形状可以逐渐从三角形变为更小尺寸的圆盘状。由于 AgNPRs 的这一形貌变化和尺寸减小,它的 LSPR 最大吸收峰会发生明显的蓝移,溶液的颜色由蓝色变为黄色。然而,当 MPG 存在于 AgNPRs 溶液中时,前者可以通过自身含有的巯基与后者发生相互作用,即通过 Ag—S 化学键结合在后者表面,从而在一定程度上保护后者免受 Cl^- 的氧化蚀刻。当 MPG 浓度足够高时,与 Cl^- 共存的 AgNPRs 的形状和 LSPR 吸收带都能与单纯的 AgNPRs 完全保持一致,溶液颜色也可以保持蓝色不变。当 MPG 浓度不断降低时,AgNPRs 受保护程度也将逐渐降低,被 Cl^- 氧化蚀刻的程度逐渐增大,LSPR 吸收带波长逐渐蓝移,溶液颜色也随之从蓝色变为紫色再到黄色。基于 AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰的位移与 MPG 浓度之间存在的定量关系,本研究建立了灵敏、可视化检测 MPG 的新方法。

为了验证上述研究思路的可行性,本研究首先通过液相法成功制备了 AgNPRs。AgNPRs 在水中均匀分散,溶液颜色为蓝色,而 AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰波长位于 690 nm 处;当加入 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 时,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰波长从 690 nm 蓝移至 450 nm,溶液颜色也从蓝色变为黄色;然而当 AgNPRs 仅和 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MPG 混合或同时与 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MPG 及 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 混合时,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰都只发生了轻微的蓝移,溶液颜色也均保持初始的蓝色(图 2)。这一现象表明 MPG 可以保护 AgNPRs 免受 Cl^- 的氧化蚀刻且对 AgNPRs 自身的 LSPR 最大吸收峰波长无明显影响。上述结果表明,基于 AgNPRs 形貌诱导的 LSPR 变化快速比色检测 MPG 是可行的。

通过 TEM 图像进一步研究了 AgNPRs 在蚀刻前后以及有保护剂存在下的形貌变化。TEM 检查结果显示:所制得的 AgNPRs 呈均匀的三角形;由于 AgNPRs 是二维片状结构,因此大多数 AgNPRs 纳米片呈堆叠状且垂直站立,测量得到 AgNPRs 纳米片平均边长为 $(34 \pm 9) \text{ nm}$,厚度为 $(4 \pm 0.5) \text{ nm}$ (图 3a)。当 AgNPRs 与 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 混合后,三角形的 AgNPRs 纳米片变为尺寸更小的圆盘状,平均直径为 $(18 \pm 1) \text{ nm}$,且圆盘的周围有部分小颗粒(图 3b),说明 Cl^- 对 AgNPRs 进行了氧化蚀刻,后者的尖角部分已经被蚀刻掉落下来。

而当 AgNPRs 与 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MPG 和 $1 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^{-} 混合时, AgNPRs 仍保持了原来的三角形片状结构(图 3c), 充分证明了 MPG 能够保护 AgNPRs 免于被 Cl^{-} 蚀刻。

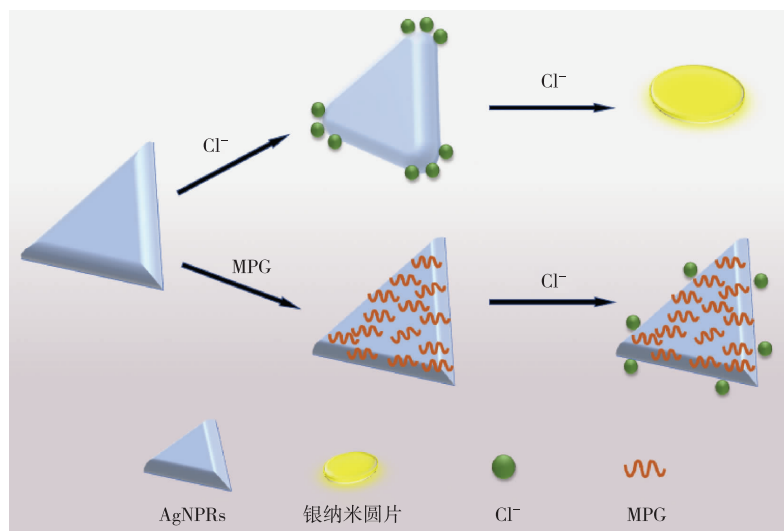
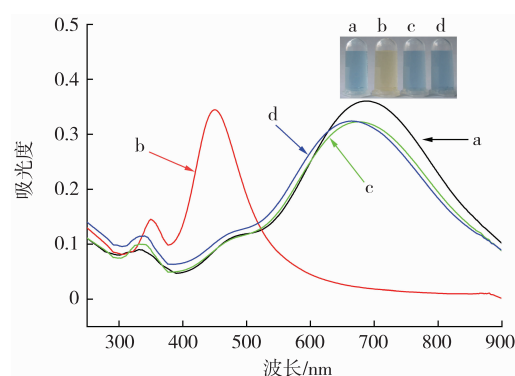


图 1 基于 AgNPRs 形貌定向演化诱导的 LSPR 变化比色检测 MPG 的原理图

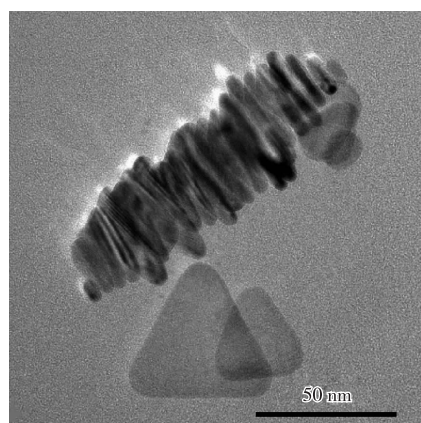
Fig. 1 Schematic illustration of colorimetric detection of tiopronin based on the LSPR change induced by morphology evolution of AgNPRs



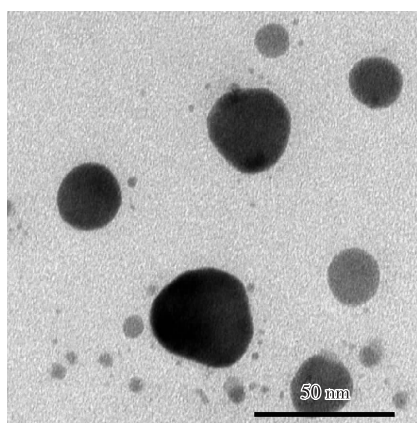
注: a 为 AgNPRs, b 为 AgNPRs + Cl^{-} , c 为 AgNPRs + MPG, d 为 AgNPRs + MPG + Cl^{-} 。

图 2 AgNPRs 加入 MPG 前后的反应体系颜色及 LSPR 波长变化

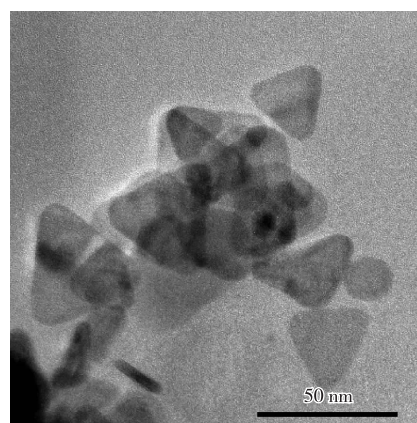
Fig. 2 Reaction system color and LSPR wavelength changes before and after addition of MPG to AgNPRs



a AgNPRs



b AgNPRs + Cl^{-}



c AgNPRs + MPG + Cl^{-}

图 3 不同条件下 AgNPRs 的 TEM 图

Fig. 3 TEM images of AgNPRs under different conditions

通过 DLS 数据进一步证明 AgNPRs 在溶液中氧化蚀刻前后的尺寸变化: AgNPRs 的平均水合粒径为 17 nm(图 4a), 在加入 $1 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^{-} 后, AgNPRs 的平均水合粒径增加到 316 nm(图 4b)。AgNPRs 的平均水合粒径明显增大是由于 AgNPRs 被 Cl^{-} 氧化蚀刻后产生了大量的 Ag^{+} , 在 Cl^{-} 存在下进一步在溶液中形成了粒径较大的 AgCl 粒子。然而, 在加入 $1.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MPG 后, AgNPRs 平均水合粒径的增加趋势在很大程度上受到抑制, 后者平均水合粒径小于 100 nm(图 4c, d)。尽管由于 AgNPRs 具有各向异性结构, 水合粒径不能反映它的真实尺寸, 但上述结果仍清楚地证明了 AgNPRs 在受到 Cl^{-} 蚀刻和 MPG 保护后于溶液中的尺寸变化。

此外, 已有报道表明在合成 AgNPRs 时引入的柠檬酸盐更容易与 AgNPRs 的 $\{111\}$ 面结合^[24]。在这种情况下, Cl^{-} 将优先攻击能量较高的顶角和边缘处, 因此在 Cl^{-} 蚀刻后会得到尺寸更小的 AgNPRs 圆片。由于 MPG 中的巯基可以通过 Ag—S 键与 Ag 结合, 因此 MPG 可以通过化学键锚定在 AgNPRs 表面。具体而言, 在 AgNPRs 的合成过程中, 因为过量的柠檬酸盐已充分占据了能量较低的 $\{111\}$ 面, 所以 MPG 会优先与能量相对较高且面积较小的 $\{100\}$ 面进行化学键合。这就解释了溶液中仅有微摩尔浓度级的 MPG 就能阻止 Cl^{-} 对

AgNPRs 的氧化蚀刻,并有利于实现 MPG 的高灵敏检测。

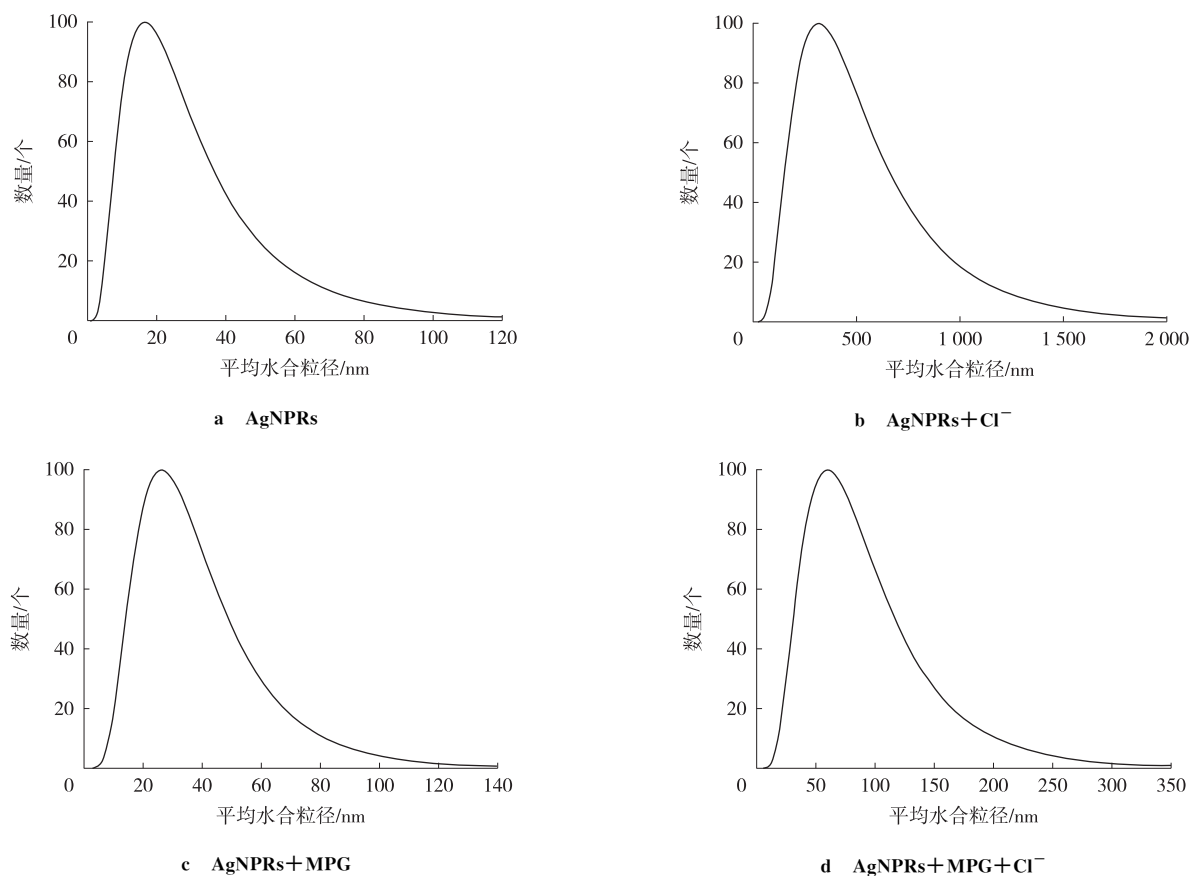


图4 不同条件下 AgNPRs 的 DLS 测量结果

Fig. 4 DLS results of the AgNPRs under different conditions

2.2 基于 AgNPRs 形貌演化诱导 LSPR 最大吸收峰位移检测 MPG

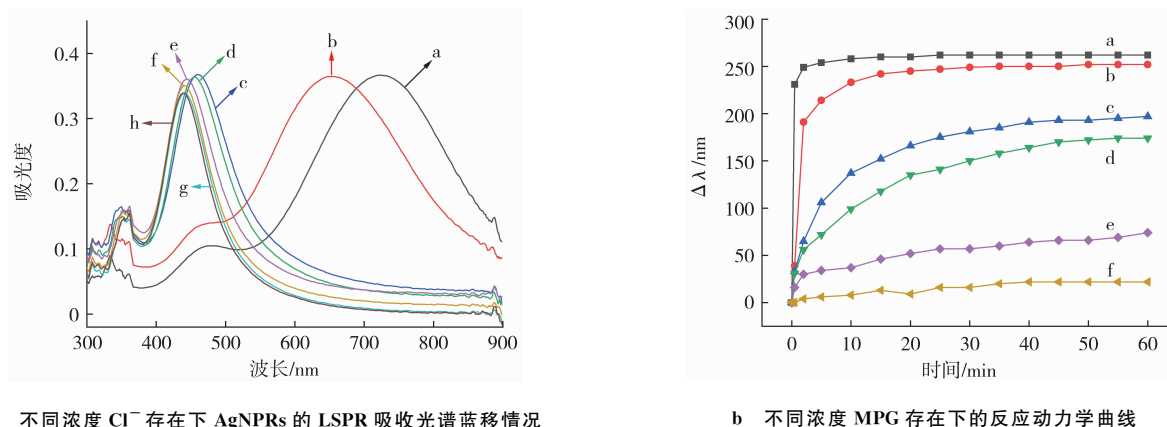
由于本研究提出的新方法检测原理基于 Cl^- 对 AgNPRs 特定晶面的氧化蚀刻所引起的 LSPR 最大吸收峰波长变化,因此蚀刻剂 Cl^- 在溶液中的含量至关重要。本研究首先考察了在 AgNPRs 溶液中加入不同浓度($0 \sim 1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的 Cl^- 后前者的 LSPR 吸收光谱的蓝移情况。如图 5a 所示,当 Cl^- 浓度大于 $0.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰均蓝移 200 nm 以上;当 Cl^- 浓度大于 $0.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,该最大吸收峰不再发生移动,因此选择浓度为 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 来确保 LSPR 最大吸收峰位移变化值($\Delta\lambda$)的最大化。对于构建一种新的分析方法而言,检测信号的稳定性亦尤为重要。因此,本研究进一步研究了 MPG 存在与不存在情况下的反应动力学。当不同浓度的 MPG 存在时,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰随时间变化的动力学曲线以及最大吸收峰停止移动后的光谱如图 5b 所示。结果表明,与未加入 Cl^- 的情况相比,在加入 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 后,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰发生了明显的蓝移($\Delta\lambda = 250 \text{ nm}$),且在 10 min 内达到稳定状态不再移动;但当 MPG 存在时,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰蓝移的趋势被明显抑制。随着 MPG 浓度的增大,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰 $\Delta\lambda$ 值逐渐减小,同时达到稳定状态的时间延长至 45 min。因此,检测 MPG 的最佳反应时间确定为 45 min。

利用 AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰 $\Delta\lambda$ 值作为分析信号,可以实现 MPG 的定量检测。将 AgNPRs 与 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 混合样品作为检测 MPG 的对照,检测前 AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰蓝移至 450 nm 波长处。随着 MPG 浓度在 $0.01 \sim 0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内增加,AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰不断向长波长方向移动,甚至在 MPG 浓度为 $0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,几乎恢复到 AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰原始波长处(图 6a)。图 6b 显示: $\Delta\lambda$ 值与 MPG 浓度值呈良好的线性关系,回归方程为:

$$\Delta\lambda = 390.0c(\text{MPG}) - 3.992, R^2 = 0.9988,$$

其中 $c(\text{MPG})$ 的范围为 $0.01 \sim 0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,该范围为 MPG 的检测范围。总体上看,本研究建立的方法与之

前报道的有关方法^[25]相比,具有操作简便、快速及可视化的优点。



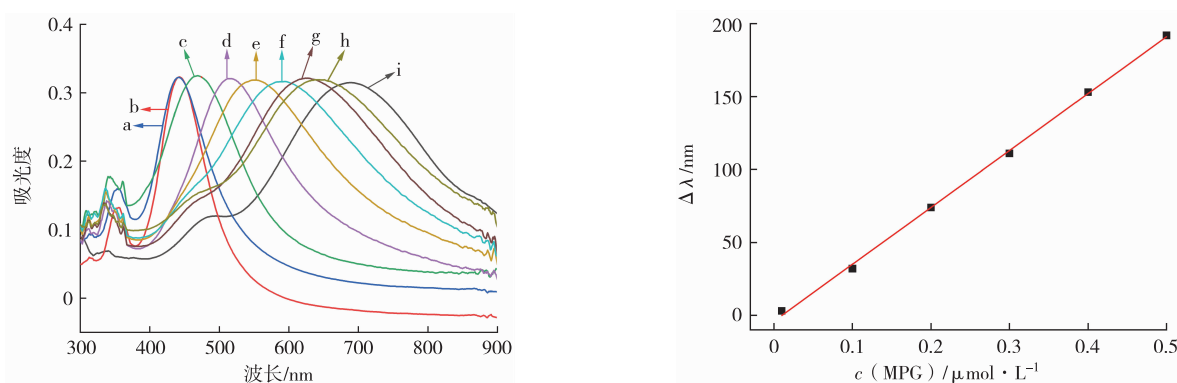
a 不同浓度 Cl^- 存在下 AgNPRs 的 LSPR 吸收光谱蓝移情况

b 不同浓度 MPG 存在下的反应动力学曲线

注:图 a 中曲线 a~h 对应的 Cl^- 浓度分别为 0、0.1、0.2、0.3、0.5、0.8、1 和 $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,图 b 中曲线 a~f 对应的 MPG 浓度分别为 0、0.14、0.4、0.6、0.8 和 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

图 5 不同条件对该检测系统的影响

Fig. 5 Effects of different conditions on the detection system



a AgNPRs 与 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 和不同浓度 MPG 的归一化 LSPR 吸收光谱

b 基于本研究建立的方法测得的 MPG 标准曲线

注:图 a 中曲线 a~h 对应的 MPG 浓度分别为 0、0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, i 为 AgNPRs。

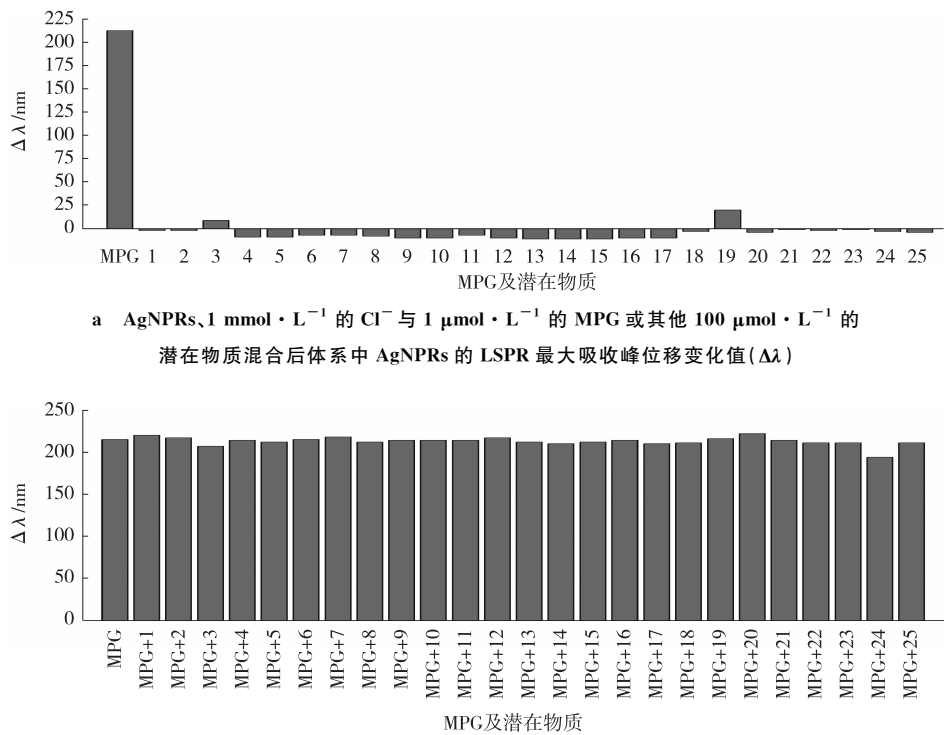
图 6 AgNPRs 与 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cl^- 和不同浓度 MPG 对应的吸收光谱及标准曲线

Fig. 6 Absorption spectra and standard curves of AgNPRs corresponding to $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Cl^- and different concentrations of MPG

2.3 实际样品中 MPG 含量的检测

为了验证本研究建立的方法能否用于实际样品中 MPG 含量的检测,进一步进行了选择性和抗干扰实验,研究了常见药品中的一些无机离子、糖类和其他药物辅料对检测的影响。在实验中,所选用的其他物质的浓度 ($100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 均是 MPG 浓度 ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 100 倍。图 7a 显示,在该检测体系中加入 MPG 时, $\Delta\lambda$ 超过 200 nm,而加入其他物质时 $\Delta\lambda$ 均小于 20 nm,说明本研究建立的方法用于检测 MPG 的选择性较好。此外,还将每种潜在的干扰物质与 MPG 混合后加入检测体系进行检测验证。由图 7b 可知,当 MPG 与自身浓度 100 倍的干扰物质共存时,与仅含 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MPG 对照相比, $\Delta\lambda$ 值的波动范围均在 10% 以内,说明本研究建立的方法的抗干扰能力较强。值得注意的是,由于该方法依赖于 Ag—S 键抑制氧化蚀刻,因此其他含硫醇的化合物如半胱氨酸、谷胱甘肽等在检测体系中也会发生反应,从而干扰 MPG 含量测定。所以该方法可用于 MPG 相关药品的质量控制,但不适用于如血液样本等生物样品中 MPG 含量的测定。

本研究随后利用该方法对 MPG 注射液和 MPG 肠溶片中的有效 MPG 含量进行了检测。如表 1 所示,通过本研究建立的方法所得检测结果与标示量无明显差异,加标回收率为 95.3%~102.5%。因此,该方法在测定药品中 MPG 的含量时具有良好的可靠性和准确性。



注:编号 1~25 对应物质分别是乙醇、磷酸钠、硫代硫酸钠、碳酸钠、草酸钠、醋酸钠、PVP、碳酸氢钠、硫酸锰、硫酸镉、硫酸锌、硫酸铜、硝酸铝、硝酸铅、硝酸镁、葡萄糖、柠檬酸、甘露醇、乙二胺四乙酸、硫酸钙、淀粉、羧甲基纤维素、β-环糊精、α-环糊精和蔗糖。

图 7 本研究所建立方法的选择性和抗干扰实验
Fig. 7 Selective and anti-interference study

表 1 实际样品中 MPG 浓度分析及回收率实验结果
Tab. 1 Experimental results of tiopronin analysis in real samples and recovery rate

样品名称	生产厂家	标示量/ (nmol · L ⁻¹)	测得量/ (nmol · L ⁻¹)	加入量/ (nmol · L ⁻¹)	测得加入量/ (nmol · L ⁻¹)	相对标准偏差	加标回收率(样品 重复数 n=3)
MPG 注射液	江苏神龙药业 有限公司	150.0	149.2±1.810	100.0	101.6±3.922	3.856%	101.6%
				150.0	153.7±14.280	9.287%	102.5%
				200.0	193.9±10.360	5.345%	97.03%
MPG 肠溶片	河南新谊药业 股份有限公司	200.0	193.1±5.920	100.0	100.9±2.961	2.932%	100.9%
				150.0	142.9±2.560	1.794%	95.3%
				200.0	201.0±2.960	1.473%	100.5%

3 结论

本研究通过精准调控 AgNPRs 形貌的定向演化,诱导它的 LSPR 吸收带发生不同程度的位移,成功建立了一种比色检测 MPG 这种用于治疗肝脏疾病药物的新方法。本研究结果表明,一定浓度的 Cl⁻ 能氧化蚀刻 AgNPRs,使它由三角片状转换为尺寸更小的圆片状,从而导致它的 LSPR 吸收带发生明显的蓝移。当 MPG 与 AgNPRs 共存时,由于前者所含巯基与 Ag 的特异性结合而使后者不易被 Cl⁻ 蚀刻,从而控制后者的 LSPR 吸收带不发生或轻微发生移动。TEM、动态光散射和紫外-可见吸收光谱等表征均证实了上述原理。本研究建立的可视化检测 MPG 的比色分析新方法基于 AgNPRs 的 LSPR 最大吸收峰 Δλ 值与 MPG 浓度值之间的定量关系,并成功地应用于药品中 MPG 含量的测定中,未来有望应用于 MPG 相关药品的质量控制。

参考文献:

- [1] 马俊. 硫普罗宁前药的合成与表征[D]. 武汉:湖北中医药大学,2012.
MA J. The synthesis and characterization of tiopronin prodrugs[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2012.
- [2] 岳淑梅, 周宝财. HPLC 检测硫普罗宁片中有关物质[J]. 河南大学学报(医学版), 2005, 24(4): 19-23.
YUE S M, ZHOU B C. Determination of related substances of tiopronin tablets with HPLC[J]. Journal of Henan University (Medical Science), 2005, 24(4): 19-23.
- [3] 安同, 李堪, 许晓明, 等. RP-HPLC 测定注射用硫普罗宁的有关物质[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(3): 317-324.
AN J, LI K, XU X M, et al. Development and validation of a novel and simple RP-HPLC method for the determination of related substances of tiopronin for injection[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2019, 50(3): 317-324.
- [4] ZHANG P, JIA C Y, ZHAO Y N, et al. Detection of tiopronin in body fluids and pharmaceutical products using red-emissive DNA-stabilized silver nanoclusters as a fluorescent probe[J]. Microchimica Acta, 2019, 186(9): 609.
- [5] 刘茜, 王茜, 郑小楠, 等. LC/MS/MS 法测定人血中硫普罗宁的浓度及药物动力学研究[J]. 中南药学, 2009, 7(5): 356-360.
LIU X, WANG X, ZHENG X N, et al. Determination of tiopronin in human plasma by LC/MS/MS and its pharmacokinetics[J]. Central South Pharmacy, 2009, 7(5): 356-360.
- [6] 曹小红, 李芳清, 马儒超, 等. 硫普罗宁修饰纳米金对铜的比色检测研究[J]. 东华理工大学学报(自然科学版), 2015, 38(4): 433-437.
CAO X H, LI F Q, MA R C, et al. Colorimetric detection of Cu^{2+} using N-(2-mercaptopropionyl) glycine (MPG)-functionalized gold nanoparticles[J]. Journal of East China Institute of Technology (Natural Science), 2015, 38(4): 433-437.
- [7] JAIN P K, HUANG X H, EL-SAYED I H, et al. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine[J]. Accounts of Chemical Research, 2008, 41(12): 1578-1586.
- [8] VILELA D, GONZÁLEZ M C, ESCARPA A. Sensing colorimetric approaches based on gold and silver nanoparticles aggregation; chemical creativity behind the assay. a review[J]. Analytica Chimica Acta, 2012, 751: 24-43.
- [9] CAI Q Q, ZHANG L, LI L T, et al. Detection of chemotherapeutic drug 6-mercaptopurine through manipulating localized surface plasmon resonance absorption of silver nanoplates[J]. Nano: Brief Reports and Reviews, 2021, 16(4): 210046.
- [10] 薛彬. 银纳米三角片的制备及其表面增强拉曼光谱的应用[D]. 长春: 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所, 2015.
XUE B. Preparation of triangular silver nanoprisms and their applications in surface-enhanced Raman spectroscopy [D]. Changchun: Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, 2015.
- [11] 谭康慧. 银纳米三角片的光学性质及分析传感应用[D]. 芜湖: 安徽师范大学, 2014.
TAN K H. Optical properties and sensing applications of silver nanoprisms[D]. Wuhu: Anhui Normal University, 2014.
- [12] 王燚. 金属纳米的局域表面等离子体共振性质调控及其光分析化学[D]. 重庆: 西南大学, 2014.
WANG Y. Tuning the localized surface plasmon resonance of metal nanoparticles for photoanalytical chemistry[D]. Chongqing: Southwest University, 2014.
- [13] 李靖云, 王燚, 许佳丽, 等. 金纳米颗粒等离子体共振吸收光谱检测头孢唑啉[J]. 分析化学, 2012, 29(4): 455-461.
LI J Y, WANG Y, XU J L, et al. Detection of cefazolin based on the plasmonic resonance absorption of gold nanoparticles[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2012, 29(4): 455-461.
- [14] 裘式纶, 翟庆洲, 肖丰收, 等. 纳米材料研究进展[J]. 化学试剂, 1994, 16(5): 282-288.
QIU S L, ZHAI Q Z, XIAO F S, et al. Progress in the research of nanostructured materials[J]. Chemical Reagents, 1994, 16(5): 282-288.
- [15] TANG B, XU S P, HOU X L, et al. Shape evolution of silver nanoplates through heating and photoinduction[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2013, 5(3): 646-653.
- [16] ZHANG Q, GE J P, PHAM T, et al. Reconstruction of silver nanoplates by UV irradiation; tailored optical properties and enhanced stability[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48(19): 3516-3519.
- [17] JIANG X C, YU A B. Silver nanoplates: a highly sensitive material toward inorganic anions[J]. Langmuir, 2008, 24(8): 4300-4309.
- [18] AMIRJANI A, HAGHSHEENAS D F. Facile and on-line colorimetric detection of Hg^{2+} based on localized surface plasmon resonance (LSPR) of Ag nanotriangles[J]. Talanta, 2018, 192: 418-423.
- [19] ALULA M T, KARAMCHAND L, HENDRICKS N R, et al. Citrate-capped silver nanoparticles as a probe for sensitive and selective colorimetric and spectrophotometric sensing of creatinine in human urine[J]. Analytica Chimica Acta, 2017, 1007: 40-49.
- [20] XIA Y S, YE J J, TAN K H, et al. Colorimetric visualization of glucose at the submicromole level in serum by a homogenous silver nanoprism-glucose oxidase system[J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(13): 6241-6247.
- [21] LI Y L, LI Z H, GAO Y X, et al. "Red-to-blue" colorimetric detection of cysteine via anti-etching of silver nanoprisms[J]. Nanoscale, 2014, 6(18): 10631-10637.

- [22] ZHANG P, WANG L, ZENG J, et al. Colorimetric captopril assay based on oxidative etching-directed morphology control of silver nanoprisms[J]. *Microchimica Acta: an International Journal for Physical and Chemical Methods of Analysis*, 2020, 187(2): 107.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2020 [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020.
- [24] ZENG J, XIA X H, RYCENGA M, et al. Successive deposition of silver on silver nanoplates: lateral versus vertical growth[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50: 244-249.
- [25] 林瑜, 李见能, 韦小玲, 等. 紫外-可见分光光度法间接测定硫普罗宁的含量[J]. *理化检验-化学分册*, 2022, 58(10): 1194-1198.
LIN Y, LI J N, WEI X L, et al. Indirect determination of tiopronin by UV-Vis spectrophotometry[J]. *Physical Testing and Chemical Analysis (Part B: Chemical Analysis)*, 2022, 58(10): 1194-1198.

Colorimetric Detection of Tiopronin Based on Morphology Evolution of Silver Nanoplates

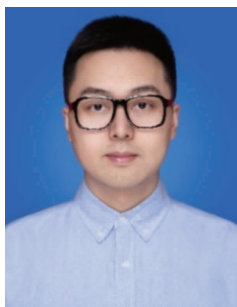
WANG Yi, QIN Dongling, SUN Qin

(Chongqing Key Laboratory of Green Catalysis Materials and Technology,
College of Chemistry, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China)

Abstract: A new colorimetric method for the detection of tiopronin, a drug used to treat liver disease, was developed based on the morphological changes of triangular silver nanoprisms (AgNPRs) to modulate their local surface plasmon resonance (LSPR) absorption. Due to the high surface energy of the sharp corners of AgNPRs, they are easily etched by a certain concentration of Cl^- . As a result, the morphology of AgNPRs changes from triangular flakes to smaller circular flakes, and the corresponding LSPR absorption bands are significantly blue-shifted. When thiopronin coexists with AgNPRs, due to the special interaction between the thiol group of thiopronin and Ag, thiopronin plays an important role in protecting AgNPRs from Cl^- etching, thus controlling the LSPR absorption bands of AgNPRs from being shifted. Based on this principle, a new colorimetric method for the visual detection of thiopronin was developed with a detection range of $0.01 \sim 0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, which has been applied to the detection of thiopronin in injections and enteric-coated tablets, and the results showed that there was no significant difference from the labeled amount with the recoveries of $95.3\% \sim 102.5\%$.

Keywords: silver nanoparticles; noble metal nanocrystals; oxidation etching; tiopronin

特约稿作者介绍



王焱, 博士, 教授, 硕士生导师, 重庆师范大学化学学院执行院长(正处级), 重庆市学术技术带头人, 重庆市青年专家工作室领衔专家, 重庆市特支计划青年拔尖人才, 重庆市高校中青年骨干教师, 重庆市沙坪坝区“十佳科技青年”, 重庆师范大学“博望学者”领军人才, 2022—2024年连续入选全球前2%顶尖科学家榜单。担任绿色催化材料与技术重庆市重点实验室常务副主任, 精准纳米合成与催化应用重庆市高校创新研究群体负责人, 学术期刊 *J. Pharm. Anal.*, *J. Anal. Testing* 和《分析试验室》青年编委。长期从事精准纳米合成与生物医学应用研究, 已主持国家自然科学基金2项、省部级科研项目10余项, 在 *J. Am. Chem. Soc.*, *Adv. Mater.*, *ACS Nano*, *Nano Lett.* 等国际权威期刊上发表学术论文100余篇, 研究成果被 *Science*, *Nature*, *Chem. Rev.* 等SCI期刊引用5000余次, 个人H指数为34。出版学术专著1部, 授权专利3项, 获科技部“全国优秀科普作品奖”、重庆市“自然科学优秀学术论文奖”等。

